

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. August 2001 (09.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/56609 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 45/06,
A61P 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08801

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. September 2000 (08.09.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 04 651.7 3. Februar 2000 (03.02.2000) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: WESTPHAL, Sabine [DE/DE]; Im Gänseei
5, 39128 Magdeburg (DE). DIERKES, Jutta [DE/DE];
Markt 14, 39279 Loburg (DE). LULEY, Klaus [DE/DE];
Kleiststrasse 12, 39108 Magdeburg (DE).

(74) Anwalt: TRAGSDORF, Bodo; Heinrich-Heine Strasse 3,
06844 Dessau (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,
DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING HYPERHOMOCYSTEINAEMIA CAUSED BY MEDICA-
MENTS

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG FÜR DIE BEHANDLUNG EINER DURCH ARZNEIMIT-
TEL INDUZIERTEN HYPERHOMOCYSTEINÄMIE

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition for producing H₂-receptor blockers (cimetidin), non-steroidal analgesics (ibuprofen, indometacin), antidepressants (lithium), anti-epileptic agents (phenytoin, carbamazepin), immunosuppressants (cyclosporin, methotrexate), methylxanthine (theophyllin), biguanides (metformin) and lipid reducers (fibrates, anion exchangers, nicotinic acid and nicotinic acid analogues) or medicaments for treating hypertension, containing a combination of a pharmaceu-
tical active agent which causes hyperhomocysteinaemia and at least one of the following active agents: cobalamine (cyano-, hydroxo-, methyl-), folic acid (pteroylglutamic acid, methyltetrahydrofolate, folinic acid), vitamin B6 (pyridoxine chloride), betain or N-acetylcysteine. According to a novel observation, hyperhomocysteinaemia (a high level of the amino acid homocysteine in the blood plasma) is caused by the intake of medicaments for lowering blood pressure (diuretics, calcium antagonists, ACE inhibitors or angiotensin-II receptor antagonists), non-steroidal analgesics, antidepressants (lithium), immunosuppressants, methylxanthine (theo-
phyllin), biguanides (metformin) or lipid reducers (fibrates, anion exchangers, nicotinic acid and nicotinic acid analogues).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Herstellung von H₂-Rezeptorenblo-
ckern (Cimetidin), Nicht-steroidalen Analgetika (Ibuprofen, Indometacin), Antidepressiva (Lithium), Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin), Immunsuppressiva (Cyclosporin, Methotrexat), Methylxanthine (Theophyllin), Biguanide (Metformin) und Lipid-
senker (Fibrate, Anionenaustauscher, Nikotinsäure und Nikotinsäureanaloge) oder Arzneimitteln für die Behandlung von Bluthoch-
druck, enthaltend eine Kombination eines eine Hyperhomocysteinämie induzierenden pharmazeutischen Wirkstoffes und mindestens
eines oder mehrerer der Wirkstoffe Cobalamin (Cyano-, Hydroxo-, Methyl-), Folsäure (Pteroylglutaminsäure, Methyltetrahydrofolat, Folsäure), Vitamin B6 (Pyridoxinchlorid), Betain oder N-Acetylcystein. Es ist eine neue Beobachtung, dass eine Hyperhomocy-
steinämie (erhöhter Spiegel der Aminosäure Homocystein im Blutplasma) durch die Einnahme von blutdrucksenkenden Arznei-
mitteln (Diuretika, Calciumantagonisten, ACE-Hemmern oder Angiotensin-II Rezeptor antagonist), Nicht-steroidale Analgetika, Antidepressiva (Lithium), Immunsuppressiva, Methylxanthine (Theophyllin), Biguanide (Metformin) oder Lipidsenkern (Fibrate, An-
ionenaustauscher, Nikotinsäure und Nikotinsäureanaloge) entsteht.

WO 01/56609 A1

Beschreibung**Pharmazeutische Zusammensetzung für die Behandlung einer durch Arzneimittel
5 induzierten Hyperhomocysteinämie**

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Therapie einer
Hyperhomocysteinämie, die z. B. durch Therapie mit blutdrucksenkenden Arznei-
10 mitteln, Analgetika, Antidepressiva, Immunsuppressiva, H₂-Rezeptorenblockern,
Antiepileptika, Methylxanthinen, Biguaniden oder Lipidsenkern induziert wird.

Es ist eine neue Beobachtung, dass eine Hyperhomocysteinämie (erhöhte Spiegel der
Aminosäure Homocystein im Blutplasma) durch die Einnahme von blutdruck-
15 senkenden Arzneimitteln (Diuretika, Calciumantagonisten, ACE-Hemmern oder
Angiotensin-II Rezeptorantagonisten), nicht-steroidale Analgetika, Antidepressiva
(Lithium), Immunsuppressiva, Methylxanthine (Theophyllin), Biguanide (Metformin) oder
Lipidsenkern (Fibrate, Anionenaustauscher, Nikotinsäure und Nikotinsäureanaloga)
entsteht. Die Entwicklung einer Hyperhomocysteinämie stellt eine bisher nicht
20 bekannte Nebenwirkung dieser Wirkstoffe dar. Diese beobachtete Nebenwirkung tritt
bei Einnahme der vorgenannten Arzneimittel regelmäßig und häufig auf. Die
biochemische Ursache dieser Hyperhomocysteinämie ist nicht bekannt.

Erhöhte Homocysteinspiegel stellen einen Risikofaktor für die Entstehung der
25 koronaren Herzkrankheit, des Apoplex sowie der peripheren Verschlusskrankheit dar.
Eine Behandlung dieser erhöhten Homocysteinspiegel wird daher im Rahmen der
Prävention der koronaren Herzkrankheit, des Apoplexes und der peripheren
Verschlusskrankheit durchgeführt. Es sind angeborene und erworbene Ursachen der
Hyperhomocysteinämie bekannt. Mangelzustände der Vitamine Cobalamin (Vitamin
30 B12), Folsäure oder Pyridoxinchlorid (Vitamin B6) stellen eine häufige Ursache einer
Hyperhomocysteinämie dar. B-Vitamine und Folsäure haben wichtige Coenzym-
Funktionen im Abbau von Homocystein. Zur Senkung erhöhter Homocysteinwerte
besteht die Therapie in der gezielten Vitaminsubstitution von Folsäure, Vitamin B6
oder B12 (O. Stanger; Stoffwechsel, Neues zum Risikofaktor Homocystein,
35 Medizinische Fachzeitschrift Dr. Med. 06/99).

Es ist deshalb Aufgabe der Erfindung, die Entstehung einer durch Arzneimittel induzierten Hyperhomocysteinämie mittels geeigneter Wirkstoffzugaben zu verhindern.

- 5 Überraschend wurde gefunden, dass eine pharmazeutische Zusammensetzung aus einer Kombination eines eine Hyperhomocysteinämie induzierenden pharmazeutischen Wirkstoffes und mindestens eines oder mehrerer der Wirkstoffe Cobalamin (Cyano-, Hydroxo-, Methyl-), Folsäure (Pteroylglutaminsäure, Methyltetrahydrofolat, Folinsäure), Vitamin B6 (Pyridoxinchlorid), Betain oder N-Acetylcystein geeignet ist,
- 10 einen Anstieg der Homocysteinkonzentration im Blutplasma, wie sie bei alleiniger Gabe blutdrucksenkender Arzneimittel, Analgetika, Antidepressiva, Immunsuppressiva, H₂-Rezeptorenblockern, Antiepileptika, Methylxanthinen, Biguaniden oder Lipidsenkern beobachtet wurde, verhindern kann.
- 15 Es war erstaunlich und nicht vorhersehbar, dass sich durch Kombination von einem, eine Hyperhomocysteinämie induzierenden pharmazeutischen Wirkstoff mit den vorgenannten Verbindungen eine Senkung der Homocysteinwerte erreichen ließ, obwohl durch die Einnahme dieser pharmazeutischen Wirkstoffe kein Vitaminmangel erzeugt wurde.
- 20 Nachfolgende Tabelle beinhaltet die Auswirkung einer blutdrucksenkenden Therapie auf Parameter des Homocysteinstoffwechsels bei Patienten mit Bluthochdruck. Angegeben ist jeweils der Median mit dem kleinsten und dem größten Wert in Klammern oder der Mittelwert mit einfacher Standardabweichung. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (p-Value-Werte) wurden mittels des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben ermittelt.
- 25

	vor Behandlung	nach 4-6 Wochen Behandlung mit Hydrochlorothiazid 25-50 mg/d (n=10)	p-Value
Alter in Jahren	60 (57-73)		
syst. Blutdruck (mmHg)	169 ± 8	142 ± 11	0,001
diast. Blutdruck (mmHg)	95 ± 5	82 ± 9	0,002
Homocystein (µmol/L)	10,8 (8,0-20,2)	13,9 (8,6-23,8)	0,008
Folat (ng/mL)	8,4 (5,1-15,1)	7,4 (5,0-14,0)	0,11

Vitamin B12 (Cobalamin) (pg/mL)	381 (191-652)	412 (221-613)	0,50
Vitamin B6 (PLP) (ng/mL)	9,0 (5,0-39,4)	10,9 (5,2-39,3)	0,10

	vor Behandlung	nach 4-6 Wochen Behandlung mit Captopril 25 mg/d (n=12)	p-Value
Alter in Jahren	69 (46-85)		
syst. Blutdruck (mmHg)	177 ± 21	149 ± 23	0,002
diast. Blutdruck (mmHg)	91 ± 12	86 ± 12	0,28
Homocystein (µmol/L)	12,8 (7,3-25,5)	14,2 (9,0-28,0)	0,05
Folat (ng/mL)	6,7 (3,4-16,1)	7,9 (3,6-15,1)	0,56
Vitamin B12 (Cobalamin) (pg/mL)	369 (217-1115)	358 (123-907)	0,75
Vitamin B6 (PLP) (ng/mL)	9,0 (5,1-36,4)	10,3 (4,7-25,9)	0,53

Deutlich ersichtlich ist, dass sich die Homocysteinspiegel bei Gabe von Hydrochlorothiazid oder Captopril signifikant erhöhen, obwohl kein Vitaminmangel eintritt.

- 5 Erfindungsgemäß werden bei den angegebenen Indikationen die homocystein-senkenden Wirkstoffe in Kombination mit den eine Hyperhomocysteinämie induzierenden pharmazeutischen Wirkstoffen in folgenden Tagesdosierungen eingesetzt:

10 Cobalamin	bis 10 000 µg
Folsäure	bis 15 mg
Pyridoxin	bis 500 mg
Betain	bis 20 g
N-Acetylcystein	bis 5 000 mg

Die Kombination der pharmazeutischen Wirkstoffe mit den genannten Vitaminen kann vorzugsweise peroral, z. B. in Form von Kapseln, Dragees, Compretten, Tabletten oder Filmtabletten, verabreicht werden. Die Kombination der pharmazeutischen Wirkstoffe mit Betain oder N-Acetylcystein kann vorzugsweise peroral, z. B. in Form einer

5 Brausetablette verabreicht werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen, die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

10 Beispiele für geeignete pharmazeutische Zubereitungen sind folgende:

Beispiel 1

Dragee

15	Hydrochlorothiazid	25 mg
	Cyanocobalamin	1 000 µg
	Pteroylglutaminsäure	100 µg
	Pyridoxinchlorid	2 mg
	Hilfs- und Füllstoffe	

20

Beispiel 2

Gelatinekapsel

	Furosemid	20 g
25	Betain	2 g
	Hilfs- und Füllstoffe	

Beispiel 3

30 Brausetablette

	Amilorid	2,5 mg
	Trichlormethiazid	2 mg
	N-Acetylcystein	600 mg
35	Hilfs- und Füllstoffe	

Beispiel 4**Filmtablette**

	Captopril	25 mg
5	Cyanocobalamin	1 000 µg
	Pteroylglutaminsäure	100 µg
	Hilfs- und Füllstoffe	

Beispiel 510 **Filmtablette**

	Losartan	50 mg
	Cyanocobalamin	1 000 µg
	Pteroylglutaminsäure	100 µg
15	Hilfs- und Füllstoffe	

Die aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

- 20 Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

- Die Verwendung von Diuretika, Calciumantagonisten, ACE-Hemmern und Angiotensin-II Rezeptorantagonisten in pharmazeutischen Zubereitungen zur Therapie des Bluthochdruckes ist bereits bekannt. Wirkstoffe, die zur Stoffklasse der Diuretika, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer oder Angiotensin-II Rezeptorantagonisten zählen, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Es sind bereits andere Nebenwirkungen als die neu gefundene Hyperhomocysteinämie bei der Einnahme dieser blutdrucksenkenden
- 30 Wirkstoffe bekannt.

Wirkstoffe, die zu den Stoffklassen der Lipidsenker und der Nicht-steroidalen Analgetika gehören, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

- 35 Wirkstoffe, die zu den Stoffklassen der Methylxanthine, H₂-Rezeptorenblocker, Antidepressiva, Antiepileptika, Immunsuppressiva und Biguanide gehören, sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 1

ACE-Hemmer:	Angiotensin-II-Antagonisten	Calciumantagonisten
Captopril	Losartan	Nifedipin
Enalapril	Eprosartan	Nicardipin
Lisinopril	Valsartan	Nisoldipin
Perindopril	Irbesartan	Nilvadipin
Ramipril	Tasosartan	Isradipin
Quinapril	Candesartan	Felodipin
Benazepril		Nimodipin
Cilazapril		Nitrendipin
Fosinopril		Amlodipin
Trandolapril		Verapamil
Spirapril		Gallopamil
Delapril		Mibefradil
Moexipril		Diltiazem
		Flunarizin
		Fendilin

Diuretika			
Thiazide	Low-ceiling Diuretika	High-ceiling Diuretika	Kaliumsparende Diuretika
Bendroflumethiazid	Qineathazon	Furosemid	Amilorid
Hydroflumethiazid	Clopamid	Bumetanid	Triamteren
Hydrochlorothiazid	Chlortalidon	Piretanid	
Chlorothiazid	Mefrusid	Torasemid	
Polythiazid	Clofenamid	Azosemit	
Trichlormethiazid	Metolazon	Etacynsäure	
Methylclothiazid	Xipamid	Etozolin	
Cyclothiazid	Indapamid	Spironolacton	
Mebutizid	Fenquizon	Kaliumcanrenoat	
Butizid	Cicletanin	Canrenon	
Bemetizid			

Tabelle 2

Lipidsenker	Nicht-steroidale Analgetika
Fenofibrat	Acetylsalicylsäure
Bezafibrat	Acetaminophen
Etofibrat	Ibuprofen
Ciprofibrat	Indomethacin
Beclofibrat	Phenazon
Nikotinsäure	Diclofenac
Acipimox	Nefopam
Colestipol	
Colestyramin	

5 Tabelle 3

Methylxanthin	H₂-Rezeptoren- blocker	Anti- depressiva	Antiepileptika	Immun- suppressiva	Biguanide
Theophyllin	Cimetidin	Lithium	Phenytoin Carbamazepin	Cyclosporin Methotrexat	Metformin

Die Erfindung wird nachstehend an einem weiteren Beispiel erläutert.

10

25 Patienten mit Hyperlipidämie wurden im Rahmen einer klinischen cross-over-Studie mit einer Fenofibrat-Placebo-Kombination und mit einer erfindungsgemäßen Kombination jeweils über einen Zeitraum von 6 Wochen behandelt, wobei zwischen den beiden Behandlungsphasen eine Auswaschphase von 8 Wochen eingehalten

15 wurde.

erste Behandlungsphase A:

Den Patienten wurde eine Fenofibrat-Placebo-Kombination folgender

20 Zusammensetzung verabreicht in einer einmaligen Gabe pro Tag:

Fenofibrat	200 mg
Placebo	1 Kapsel

Vor Beginn und nach Abschluss der 6-wöchigen Behandlung wurden die in der Tabelle 4 angegebenen Werte ermittelt.

zweite Behandlungsphase B:

5

Diese erfolgte 8 Wochen nach Abschluss der Behandlungsphase A.

Den Patienten wurde eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung als

Kombination pro Tag verabreicht:

10	Fenofibrat	200 mg
	1 Kapsel enthaltend	
	Folsäure	650 µg
	Vitamin B12	50 µg
	Vitamin B6	6 mg

15

Vor der Behandlung und nach Abschluss der Behandlung wurden die in der Tabelle 4 angegebenen Werte ermittelt.

Tabelle:

Auswirkung einer lipid senkenden Therapie mit Fenofibrat oder mit Fenofibrat und Vitaminen auf Parameter des Lipid- und des Homocysteinestoffwechsels bei 25 hyperlipidämischen Männern. Angegeben ist jeweils der Median mit der 5. und 95. Perzentile in Klammern. Die p-Werte wurden mittels des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben ermittelt.

	erste Behandlungsphase A				zweite Behandlungsphase B			
	Fenofibrat-Placebo-Präparat				Fenofibrat			
	vor der Behandlung	nach 6 Wochen	p-Value		vor der Behandlung	nach 6 Wochen	p-Value	
Hcy (µmol/L)	10.7 (6.8-22.7)	14.0 (9.8-30.5)	< 0.001		9.9 (6.7-19.9)	11.7 (7.0-19.8)	0.04	
Folat (nmol/L)	22.0 (9.7-28.1)	19.5 (10.4-35.8)	0.44		19.5 (8.6-32.0)	27.9 (19.7-37.4)	< 0.001	
Cobalamin (pmol/L)	262 (150-554)	277 (153-607)	0.32		276 (138-497)	360 (202-626)	< 0.001	
PLP (nmol/L)	64.6 (25.0-121)	68.7 (23.0-230)	0.07		61.0 (10.1-184)	181 (71.5-380)	< 0.001	
Fenofibrinsäure (µg/mL)	0	10.1 (1.7-30.4)			0	9.1 (2.5-30.8)		
Triglyzeride (mmol/L)	5.6 (1.9-19.1)	4.2 (1.0-8.0)	< 0.001		6.3 (1.6-18.0)	3.0 (1.1-8.0)	< 0.001	
Gesamtcholesterol (mmol/L)	7.4 (4.8-10.8)	6.9 (5.1-11.3)	0.03		8.4 (5.0-11.3)	6.8 (4.9-8.9)	< 0.001	
LDL-Cholesterol (mmol/L)	1.53 (0.28-6.84)	3.01 (0.30-7.21)	0.006		1.54 (0.35-5.71)	3.95 (0.30-7.34)	0.02	
HDL-Cholesterol (mmol/L)	0.92 (0.55-1.63)	1.01 (0.62-1.63)	< 0.001		0.86 (0.61-1.50)	0.98 (0.54-1.74)	0.001	

tHcy = Gesamthomocystein

PLP = Pyridoxal 5-phosphat

Ersichtlich ist, dass nach Kombinationsbehandlung mit Fenofibrat und Placebo-präparat die Homocysteinkonzentration um 3,3 $\mu\text{mol/l}$ ansteigt. Demgegenüber ist bei Gabe der pharmazeutischen Zubereitung aus Fenofibrat und Folsäure, Vitamin B12 und B6 kein statistisch signifikanter Anstieg zu verzeichnen.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Herstellung von H₂-Rezeptoren-
blockern (Cimetidin), Nicht-steroidalen Analgetika (Ibuprofen, Indometacin),
5 Antidepressiva (Lithium), Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin), Immun-
suppressiva (Cyclosporin, Methotrexat), Methylxanthine (Theophyllin),
Biguanide (Metformin) und Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Nikotin-
säure und Nikotinsäureanaloga) oder Arzneimitteln für die Behandlung von
10 Bluthochdruck, enthaltend eine Kombination eines eine Hyperhomocystein-
ämie induzierenden pharmazeutischen Wirkstoffes und mindestens eines oder
mehrerer der Wirkstoffe Cobalamin (Cyano-, Hydroxo-, Methyl-), Folsäure
(Pteroylglutaminsäure, Methyltetrahydrofolat, Folinsäure), Vitamin B6 (Pyrido-
xinchlorid), Betain oder N-Acetylcystein.
- 15 2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
zeichnet, dass die Tagesdosierungen der homocysteinsenkenden Wirkstoffe in
Kombination mit den eine Hyperhomocysteinämie induzierenden pharma-
zeutischen Wirkstoffen für Cobalamin bis 10 000 µg, für Folsäure bis 15 mg, für
20 Pyridoxin bis 500 mg, für Betain bis 20g und für N-Acetylcystein bis 5 000 mg
betragen.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, dass die homocysteinsenkenden Wirkstoffe mit den
25 pharmazeutischen Wirkstoffen zusammen in peroraler Darreichungsform
vorliegen.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekenn-
zeichnet, dass die Darreichungsform für die Kombination der
30 pharmazeutischen Wirkstoffe mit den Vitaminen Kapseln, Dragees,
Compretten, Tabletten oder Filmtabletten sind.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekenn-
zeichnet, dass die Darreichungsform für die Kombination der
35 pharmazeutischen Wirkstoffe mit Betain oder N-Acetylcystein Brausetabletten
sind.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass diese in nichttoxischen, inerten Trägerstoffen enthalten sind.
- 5 7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass diese weitere pharmazeutische Wirkstoffe und/oder Hilfs- und Füllstoffe enthält.
- 10 8. Verwendung einer Kombination eines eine Hyperhomocysteinämie induzierenden pharmazeutischen Wirkstoffes und mindestens eines oder mehrerer der Wirkstoffe Cobalamin (Cyano-, Hydroxo-, Methyl-), Folsäure (Pteroylglutaminsäure, Methyltetrahydrofolat, Folinsäure), Vitamin B6 (Pyridoxinchlorid), Betain oder N-Acetylcystein zur Herstellung von H₂-Rezeptorenblockern (Cimetidin), nicht-steroidale Analgetika (Ibuprofen, Indometacin), Antidepressiva (Lithium),
15 Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin), Immunsuppressiva (Cyclosporin, Methotrexat), Methylxanthine (Theophyllin), Biguanide (Metformin) und Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Nikotinsäure und Nikotinsäureanaloga) oder Arzneimitteln für die Behandlung von Bluthochdruck.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No

PCT/EP 00/08801

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K45/06 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>P.C.FALLEST-STROBL E.A.: "Homocysteine: A new risk factor for atherosclerosis" AMERICAN FAMILY PHYSICIAN, vol. 56, no. 6, 1997, pages 1602-1612, XP000990650 page 1607 page 1609, column 1 page 1610 page 1611</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2001

Date of mailing of the international search report

02/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08801

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	A.VAN EDE E.A.: "Effect of folic and folinic acid suppletion on toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind 48 week clinical trial" ARTHRITIS & RHEUMATISM ABSTRACT SUPPLEMENT, vol. 42, no. 9 suppl, 1999, page S380 XP002163899 page S380, column 1 ---	1,2
X	S.L.MORGAN E.A.: "Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: Implications for cardiovascular disease prevention" JOURNAL OF RHEUMATOLOGY, vol. 25, no. 3, 1998, pages 441-446, XP000990681 page 441 page 442, column 1 page 445, column 1 ---	1-4
X	J.H.STEIN, P.E.MCBRIDE: "Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease" ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE, vol. 158, no. 12, 1998, pages 1301-1306, XP002163900 page 1301 page 1302, column 3 page 1304 ---	1-3,8
X	A.K.AARSAND, S.M.CARLSEN: "Folate administration reduces circulating homocysteine levels in NIDDM patients on long-term metformin treatment" JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE, vol. 244, no. 2, 1998, pages 169-174, XP000990675 page 169 page 170, column 2 ---	1-4
X	T.APELAND E.A.: "Plasma homocysteine concentrations in patients with epilepsy on carbamazepine monotherapy" EPILEPSIA, vol. 40, no. suppl 2, 1999, page 280 XP000990677 page 280 --- -/-	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Patent Application No.

PCT/EP 00/08801

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	E.L.MAYER E.A.: "Homocysteine and coronary atherosclerosis" JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, vol. 27, no. 3, 1996, pages 517-527, XP000990693 page 517 page 519, column 2 page 523 -----	1-3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08801

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K45/06 A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>P.C.FALLEST-STROBL E.A.: "Homocysteine: A new risk factor for atherosclerosis" AMERICAN FAMILY PHYSICIAN, Bd. 56, Nr. 6, 1997, Seiten 1602-1612, XP000990650 Seite 1607 Seite 1609, Spalte 1 Seite 1610 Seite 1611</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-4

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. März 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/05/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Peeters, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	A.VAN EDE E.A.: "Effect of folic acid and folinic acid supplementation on toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind 48 week clinical trial" ARTHRITIS & RHEUMATISM ABSTRACT SUPPLEMENT, Bd. 42, Nr. 9 suppl, 1999, Seite S380 XP002163899 Seite S380, Spalte 1	1,2
X	S.L.MORGAN E.A.: "Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: Implications for cardiovascular disease prevention" JOURNAL OF RHEUMATOLOGY, Bd. 25, Nr. 3, 1998, Seiten 441-446, XP000990681 Seite 441 Seite 442, Spalte 1 Seite 445, Spalte 1	1-4
X	J.H.STEIN, P.E.MCBRIDE: "Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease" ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE, Bd. 158, Nr. 12, 1998, Seiten 1301-1306, XP002163900 Seite 1301 Seite 1302, Spalte 3 Seite 1304	1-3,8
X	A.K.AARSAND, S.M.CARLSEN: "Folate administration reduces circulating homocysteine levels in NIDDM patients on long-term metformin treatment" JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE, Bd. 244, Nr. 2, 1998, Seiten 169-174, XP000990675 Seite 169 Seite 170, Spalte 2	1-4
X	T.APELAND E.A.: "Plasma homocysteine concentrations in patients with epilepsy on carbamazepine monotherapy" EPILEPSIA, Bd. 40, Nr. suppl 2, 1999, Seite 280 XP000990677 Seite 280	1

	-/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08801

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	E.L.MAYER E.A.: "Homocysteine and coronary atherosclerosis" JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, Bd. 27, Nr. 3, 1996, Seiten 517-527, XP000990693 Seite 517 Seite 519, Spalte 2 Seite 523 -----	1-3